

748591 #3



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT CONFÉDÉRATION SUISSE CONFEDERAZIONE SVIZZERA

**Bescheinigung**

Die beiliegenden Akten stimmen überein mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein. \*

**Attestation**

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein \* spécifiée à la page suivante.

**Attestazione**

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein \* specificata nella pagina seguente.

Bern, 17. April 1985

**Bundesamt für geistiges Eigentum**  
**Office fédéral de la propriété intellectuelle**  
**Ufficio federale della proprietà intellettuale**

Der Sektionschef / Le chef de section / Il capo di sezione

Grünig

\* Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

\* La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

\* La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Voraussichtliche Klasse(n): C07D/A61k

Patentgesuch Nr. 2 901/84-4

Patent-  
bewerber: Byk-Gulden Lomberg  
Chemische Fabrik GmbH  
Byk-Gulden-Strasse 2  
Konstanz  
Bundesrepublik Deutschland

Titel: Haloalkoxyverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung,  
ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel.

Datum der  
Anmeldung: 16.06.84

Priorität: -

Vertreter: Rimeda AG, St. Gallen,  
Zustelladresse  
8280 Kreuzlingen  
Postfach 580

Referenz: 28E CH

**Unveränderliches Exemplar**  
**Exemplaire invariable**  
**Esemplare immutabile**

2001/01

PATENTANMELDUNG

By 1111 Lomborg GmbH & Co. KG  
Gesellschaft mit beschränkter Haftung  
Byk-Golden-Strasse 2, D 7750 Konstanz,  
Bundesrepublik Deutschland

Haloalkoxyverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung,  
ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel

Haloalkoxyverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Haloalkoxyverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der pharmazeutischen Industrie als Zwischenprodukte und zur Herstellung von Medikamenten verwendet.

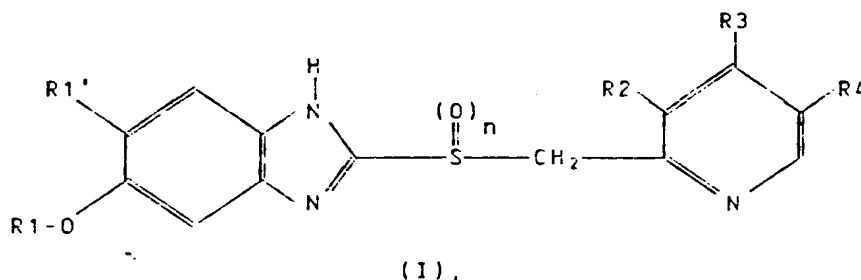
Stand der Technik

In der europäischen Patentanmeldung 0 005 129 werden substituierte Pyridylsulfinylbenzimidazole beschrieben, die magensäuresekretionshemmende Eigenschaften besitzen sollen. - In der europäischen Patentanmeldung 0 074 341 wird die Verwendung einer Reihe von Benzimidazolderivaten zur Magensäuresekretionshemmung beschrieben.

Es wurde nun Überraschenderweise gefunden, daß die unten näher beschriebenen Haloalkoxyverbindungen interessante und unerwartete Eigenschaften aufweisen, durch die sie sich in vorteilhafter Weise von den bekannten Verbindungen unterscheiden.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind neue Haloalkoxyverbindungen der allgemeinen Formel I



worin

- R: einen ganz oder überwiegend durch Fluor substituierten 1-30-Alkylrest oder einen Chlordifluormethylrest,
- R1' Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, einen 1-30-Alkylrest oder einen gegebenenfalls ganz oder überwiegend durch Fluor substituierten 1-30-Alkoxyrest,

R3 einen 1-3C-Alkoxyrest,  
einer der Reste R2 und R4 einen 1-3C-Alkoxyrest und der andere ein Wasserstoffatom oder einen 1-3C-Alkylrest und  
n die Zahlen 0 oder 1 darstellt,  
sowie die Salze dieser Verbindungen.

Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituierte 1-3C-Alkylreste seien beispielsweise der 1,1,2-Trifluorethylrest, der Perfluorpropylrest, der Perfluorethylrest und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethylrest, Trifluormethylrest, der 2,2,2-Trifluorethylrest und der Difluormethylrest genannt.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und insbesondere Fluor.

1-3C-Alkylreste sind der Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest.

1-3C-Alkoxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom die vorstehend genannten 1-3C-Alkylreste. Bevorzugt ist der Methoxyrest.

Ganz oder überwiegend durch Fluor substituierte 1-3C-Alkoxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom die vorstehend aufgeführten ganz oder überwiegend durch Fluor substituierten 1-3C-Alkylreste. Beispielsweise seien der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und insbesondere der Difluormethoxyrest genannt.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 0 bedeutet (Sulfide), bevorzugt alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich beispielsweise wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Phosphat,

Nitrat, Sulfat, Acetat, Citrat, Gluconat, Benzoat, Hibenzoat, Fendizoat, Butyrat, Sulfosalicylat, Maleat, Laurat, Malat, Fumarat, Succinat, Oxalat, Tartrat, Amsonat, Embonat, Metembonat, Stearat, Tosilat 2-Hydroxy-3-naphthoat, 3-Hydroxy-2-naphthoat oder Mesilat.

Für Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 1 bedeutet (Sulfoxide), kommen als Salze bevorzugt basische Salze in Betracht, insbesondere pharmakologisch verträgliche Salze mit in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Basen. Als Beispiele für basische Salze seien Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Aluminiumsalze erwähnt.

Eine Ausgestaltung (Ausgestaltung a) der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin R1' Wasserstoff darstellt und R1, R2, R3, R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung b) der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin R1' Halogen, Trifluormethyl, einen 1-30-Alkylrest oder einen gegebenenfalls ganz oder überwiegend durch Fluor substituierten 1-30-Alkoxyrest darstellt und R1, R2, R3, R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung a sind solche, in denen R1 1,1,2,2-Tetrafluorethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Difluormethyl oder Chlordifluormethyl, R1' Wasserstoff, R3 Methoxy, einer der Reste R2 und R4 Methoxy und der andere Wasserstoff oder Methyl und n die Zahlen 0 oder 1 darstellt, und die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung b sind solche, in denen R1 Difluormethyl, R1' Difluormethoxy oder Methoxy, R3 Methoxy, einer der Reste R2 und R4 Methoxy und der andere Wasserstoff oder Methyl und n die Zahlen 0 oder 1 darstellt, und die Salze dieser Verbindungen.

Als erfindungsgemäße Verbindungen seien beispielsweise genannt:

2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthiol]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-1H-benzimidazol,  
2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-1H-benzimidazol,  
2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1H-benzimidazol,  
2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1H-benzimidazol,  
5-Difluormethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,  
5-Difluormethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,  
5-Chlorodifluormethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,  
5-Chlorodifluormethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,  
5,6-Bis(difluormethoxy)-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,  
5,6-Bis(difluormethoxy)-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,  
5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,  
5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,  
2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,  
2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,  
2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-1H-benzimidazol,  
2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-1H-benzimidazol,  
2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1H-benzimidazol,  
2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1H-benzimidazol,  
5-Difluormethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol

azol,

5-Difluormethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

5-Chlordifluormethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5-Chlordifluormethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

5,6-Bis(difluormethoxy)-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5,6-Bis(difluormethoxy)-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol

5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

2-[(3,4-Dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(3,4-Dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(3,4-Dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-1H-benzimidazol,

2-[(3,4-Dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-1H-benzimidazol,

2-[(3,4-Dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1H-benzimidazol,

2-[(3,4-Dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

5-Chlordifluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5-Chlordifluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

5,6-Bis(difluormethoxy)-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5,6-Bis(difluormethoxy)-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-



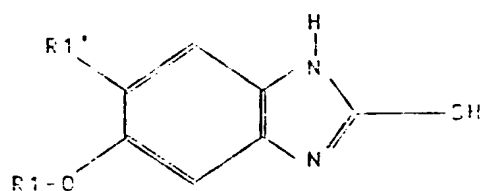
1H-Benzimidazol  
5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,  
5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,  
2-[(3,4-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,  
2-[(3,4-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,  
2-[(3,4-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,  
2-[(3,4-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,  
2-[(3,4-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,  
2-[(3,4-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,  
5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,  
5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,  
5-Chlordifluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,  
5-Chlordifluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,  
5,6-Bis(difluormethoxy)-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,  
5,6-Bis(difluormethoxy)-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol  
5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,  
5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol  
und die Salze dieser Verbindungen.

Bedingt durch die Tautomerie im Imidazolring ist die 5-Substitution im Benzimidazol mit der 6-Substitution identisch.

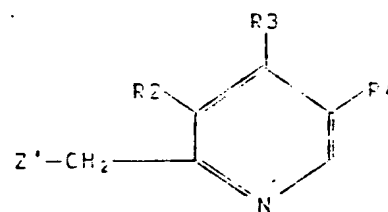
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Haloalkoxyverbindungen der Formel 1, worin R1, R1', R2, R3, R4 und n die oben angegebene Bedeutung haben, und ihrer Salze.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Mercaptobenzimidazole der Formel II mit Picolinderivaten III,



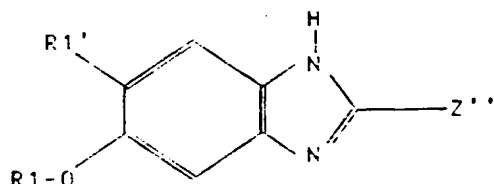
(II)



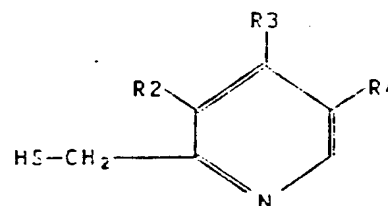
(III),

oder

b) Benzimidazole der Formel IV mit Mercaptopicolinen V,



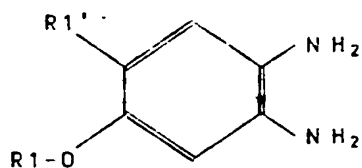
(IV)



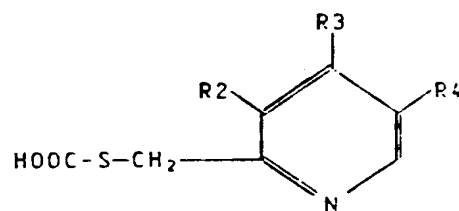
(V),

oder

c) o-Phenylendiamine der Formel VI mit Ameisensäurederivaten VII

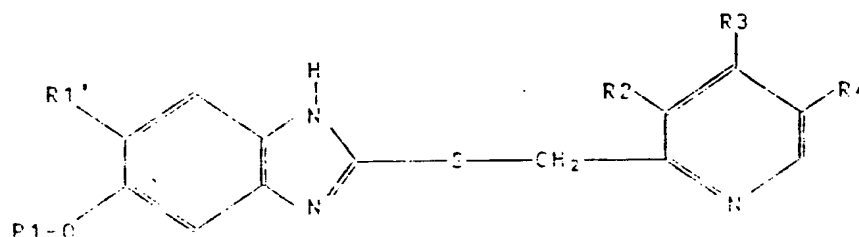


(VI)



(VII),

umsetzt und gegebenenfalls anschließend die nach a), b) oder c) erhaltenen 2-Benzimidazolyl-2-pyridylmethyl-sulfide der Formel VIII

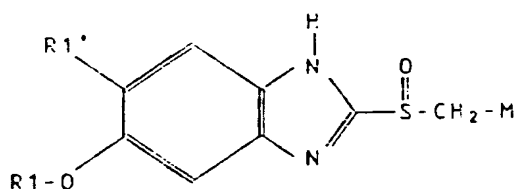


(VIII),

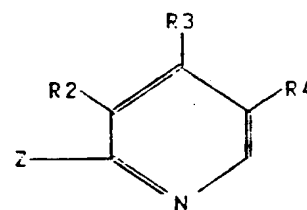
oxidiert und/oder in die Salze überführt,

oder daß man

d) Benzimidazole der Formel IX mit Pyridinderivaten X



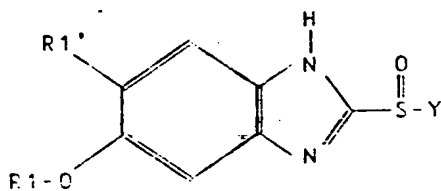
(IX)



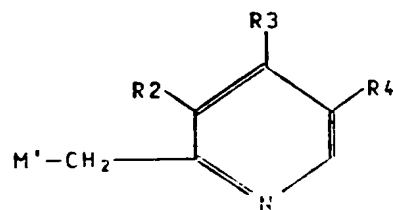
(X),

oder

e) Sulfinylderivate der Formel XI mit 2-Picolinderivaten XII



(XI)



(XII)

umsetzt und gegebenenfalls anschließend in die Salze überführt, wobei Y, Z, Z' und Z'' geeignete Abgangsgruppen darstellen, M für ein Alkalimetallatom (Li, Na oder K) steht, M' für das Äquivalent eines Metallatoms steht und R1, R1', R2, R3, R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Bei den vorstehend aufgeführten Umsetzungen können die Verbindungen II-XII als solche oder gegebenenfalls in Form ihrer Salze eingesetzt werden.

Die Herstellungsverfahren a), b) und c) führen zu den erfindungsgemäßen Sulfiden, die Oxidation der Verbindungen VIII und die Verfahren d) und e) liefern die erfindungsgemäßen Sulfoxide.

Welche Abgangsgruppen Y, Z, Z' bzw. Z'' geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Eine geeignete Abgangsgruppe Y ist beispielsweise eine Gruppe, die zusammen mit der Sulfinylgruppe, an die sie gebunden ist, ein reaktives Sulfinssäurederivat bildet. Als geeignete Abgangsgruppe Y seien beispielsweise Alkoxy-, Dialkylamino- oder Alkylmercaptogruppen genannt. Als geeignete Abgangsgruppen Z, Z' bzw. Z'' seien beispielsweise Halogenatome, insbesondere Chloratome, oder durch Veresterung (z.B. mit p-Toluolsulfonsäure) aktivierte Hydroxylgruppen genannt. Das Äquivalent eines Metallatoms M' ist beispielsweise ein Alkalimetall (Li, Na oder K), oder ein Erdalkalimetallatom (z.B. Mg), das durch ein Halogenatom (z.B. Br, Grignard-Reagenz) substituiert ist, oder irgendein anderes, gegebenenfalls substituiertes Metallatom, von dem bekannt ist, daß es bei Substitutionsreaktionen metallorganischer Verbindungen wie die

oben erwähnten Metalle reagiert.

Die Umsetzung von II mit III erfolgt in an sich bekannter Weise in geeigneten, vorzugsweise polaren protischen oder aprotischen Lösungsmitteln (wie Methanol, Isopropanol, Dimethylsulfoxid, Aceton, Dimethylformamid oder Acetonitril) unter Zusatz oder unter Ausschluß von Wasser. Sie wird beispielsweise in Gegenwart eines Protonenakzeptors durchgeführt. Als solche eignen sich Alkalimetallhydroxide, wie Natriumhydroxid, Alkalimetallcarbonate, wie Kaliumcarbonat, oder tertiäre Amine, wie Pyridin, Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin. Alternativ kann die Umsetzung auch ohne Protonenakzeptor durchgeführt werden, wobei - je nach Art der Ausgangsverbindungen - gegebenenfalls zunächst die Säureadditionssalze in besonders reiner Form abgetrennt werden können. Die Reaktionstemperatur kann zwischen 0° und 150°C liegen, wobei in Gegenwart von Protonenakzeptoren Temperaturen zwischen 20° und 80°C und ohne Protonenakzeptoren zwischen 60° und 120°C - insbesondere die Siedetemperatur der verwendeten Lösungsmittel bevorzugt sind. Die Reaktionszeiten liegen zwischen 0,5 und 24 Stunden.

Bei der Umsetzung von IV mit V, die in an sich bekannter Weise erfolgt, kommen ähnliche Reaktionsbedingungen wie bei der Umsetzung von II mit III zur Anwendung.

Die Reaktion von VI mit VII wird bevorzugt in polaren, gegebenenfalls wasserhaltigen Lösungsmitteln in Gegenwart einer starken Säure, z.B. Salzsäure, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

Die Oxidation der Sulfide VIII erfolgt in an sich bekannter Weise und unter den Bedingungen, wie sie dem Fachmann für die Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden geläufig sind [siehe hierzu z.B. J. Drabowicz und M. Mikolajczyk, Organic preparations and procedures int. 14(1-2), 45-89(1982) oder E. Block in S. Patai, The Chemistry of Functional Groups, Supplement E, Part 1, S. 539-608, John Wiley and Sons (Interscience Publication), 1980]. Als Oxidationsmittel kommen alle für die Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden üblicherweise verwendeten Reagenzien in Frage, z.B. Hypohalogenite, insbesondere Peroxysäuren, wie z.B. Peroxyessigsäure, Trifluorper-

oxyessigsäure, 3,5-Dinitroperoxybenzoesäure, Peroxymaleinsäure oder bevorzugt m-Chlorperoxybenzoesäure.

Die Reaktionstemperatur liegt (je nach Reaktivität des Oxidationsmittels und Verdünnungsgrad) zwischen  $-70^{\circ}\text{C}$  und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, bevorzugt jedoch zwischen  $-50^{\circ}$  und  $+20^{\circ}\text{C}$ . Die Oxidation wird zweckmäßigerweise in inerten Lösungsmitteln, z. B. aromatischen oder chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Benzol, Toluol, Dichlormethan oder Chloroform, oder in Estern, wie Essigsäureethylester oder Essigsäureisopropylester, oder in Ethern, wie Dioxan, mit Zusatz von Wasser oder ohne Wasser durchgeführt.

Die Umsetzung von IX mit X erfolgt bevorzugt in inerten Lösungsmitteln, wie sie auch für die Reaktion von Enolationen mit Alkylierungsmitteln üblicherweise verwendet werden. Beispielsweise seien aromatische Lösungsmittel wie Benzol oder Toluol genannt. Die Reaktionstemperatur liegt (je nach Art des Alkalimetallatoms M und der Abgangsgruppe Z) in der Regel zwischen  $0^{\circ}$  und  $+20^{\circ}\text{C}$ , wobei die Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels bevorzugt ist. Beispielsweise [wenn M Li (Lithium) und Z Cl (Chlor) darstellt und die Umsetzung in Benzol durchgeführt wird] ist die Siedetemperatur von Benzol ( $80^{\circ}\text{C}$ ) bevorzugt.

Die Verbindungen XI werden mit den Verbindungen XII in an sich bekannter Weise umgesetzt, wie sie dem Fachmann für die Reaktion metallorganischer Verbindungen geläufig ist.

Je nach Art der Ausgangsverbindungen, die gegebenenfalls auch in Form ihrer Salze eingesetzt werden können, und in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zunächst entweder als solche oder in Form ihrer Salze gewonnen.

Im übrigen erhält man die Salze durch Auflösen der freien Verbindungen in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), einem Ether (Diisopropylether), Keton (Aceton) oder Wasser, das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base - gegebenenfalls in der

genau berechneten stöchiometrischen Menge - anschließend zugegeben wird.

Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen.

Erhaltene Salze können durch Alkalisieren bzw. Ansäuern, z.B. mit wäßrigem Natriumhydrogencarbonat bzw. mit verdünnter Salzsäure, in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in die Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich die Verbindungen reinigen, oder es lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

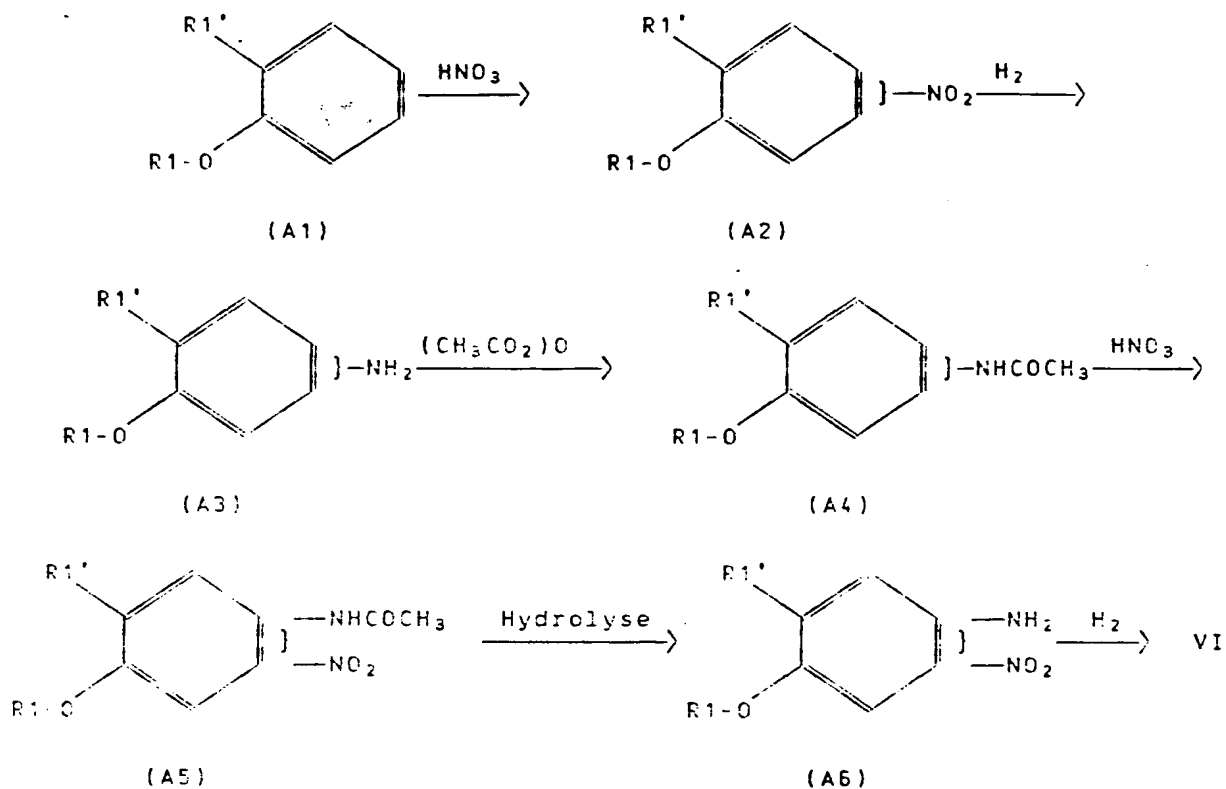
Die erfindungsgemäßen Sulfoxide sind optisch aktive Verbindungen. Die Erfindung umfaßt daher sowohl die Enantiomeren als auch ihre Mischungen und Racemate. Die Enantiomeren können in an sich bekannter Weise (beispielsweise durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) separiert werden. Die Enantiomeren können aber auch durch asymmetrische Synthese, beispielsweise durch Reaktion optisch aktiver reiner Verbindungen XI oder diastereoisomer reiner Verbindungen XI mit Verbindungen XII hergestellt werden [siehe hierzu K.K. Andersen, Tetrahedron Lett., 93 (1962)].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden bevorzugt durch Umsetzung von II mit III und gegebenenfalls anschließende Oxidation des entstandenen Sulfids VIII synthetisiert.

Verbindungen II erhält man beispielsweise durch Umsetzen von Verbindungen VI mit Kohlendisulfid in Gegenwart von Alkalihydroxiden oder mit Alkali-Diethyldithiocarbonaten.

Die Verbindungen VI können nach der im folgenden Reaktionsschema A angegebenen allgemeinen Herstellungsmethode synthetisiert werden:

Reaktionsschema A:



Die Ausgangsverbindungen A1 - A3 können nach bekannten Methoden oder analog zu diesen [z.B. J.Org.Chem. 44, 2907-2910 (1979); J.Org.Chem. 29, 1-11 (1954); DE-OS 20 29 556; J.Flourine Chem. 18, 281-91 (1981); Synthesis 1980, 727-8] hergestellt werden, wobei bei ungleichen Substituenten R1' und R1-O- auch Isomerengemische entstehen können.

Die Verbindungen IV, IX und XI können beispielsweise aus den Verbindungen II in für den Fachmann bekannter Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen IX werden beispielsweise aus den Verbindungen II durch



Methylierung, Oxydation und anschließende Deprotonierung z.B. mit Alkalimetallhydriden oder -alkoholaten oder üblichen metallorganischen Verbindungen erhalten. Die Verbindungen X werden in Anlehnung an Z. Talik, Roczniki Chem. 35, 475 (1961) hergestellt.

Die Verbindungen III sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Sie können - je nach Substitutionsmuster - auf verschiedene Weise hergestellt werden:

1. Verbindungen III mit R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> = 1-3C-Alkoxy und R<sup>4</sup> = Wasserstoff oder 1-3C-Alkyl.

Diese Verbindungen werden z.B. ausgehend von bekannten oder auf bekanntem Wege herstellbaren 3-Hydroxy- bzw. 3-Hydroxy-5-alkyl-pyridinen durch Benzylierung der Hydroxygruppe (z.B. mit Kaliumhydroxid und Benzylchlorid in Dimethylsulfoxid), N-Oxidation (z.B. mit 30 %-igem Wasserstoffperoxid), Nitrierung in 4-Position (z.B. mit Nitriersäure), Austausch der Nitrogruppe gegen die 1-3C-Alkoxygruppe (z.B. durch Umsetzung mit Alkali-alkoxid), reduktive Debenzylierung und gleichzeitige N-Deoxygenierung (z.B. mit Wasserstoff an Palladium/Kohle in saurem Medium), Einführung der Hydroxymethylgruppe in o-Position zum Pyridinstickstoff (z.B. durch Umsetzung mit alkalischer Formalinlösung), Umwandlung der 3-Hydroxy- in eine 1-3C-Alkoxygruppe (z.B. durch Alkylierung mit 1-3C-Alkyljodid in basischem Medium) und Einführung der Fluchtgruppe Z' (z.B. durch Umsetzung mit Thionylchlorid) hergestellt.

2. Verbindungen III mit R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> = 1-3C-Alkoxy und R<sup>2</sup> = Wasserstoff.

Diese Verbindungen werden z.B. ausgehend vom bekannten 5-Hydroxy-2-methylpyridin durch Alkylierung der Hydroxygruppe (z.B. mit 1-3C-Alkyljodid und Kaliumhydroxid in Dimethylsulfoxid), N-Oxidation (z.B. mit 30 %-igem Wasserstoffperoxid), Nitrierung in 4-Position (z.B. mit Nitriersäure), Austausch der Nitrogruppe gegen die 1-3C-Alkoxygruppe (z.B. durch Umsetzung mit Alkali-alkoxid), Umwandlung in das 2-Acetoxy-methylpyridin (z.B. mit heißem Essigsäureanhydrid), Verseifung (z.B. mit verdünnter Natronlauge) zur 2-Hydroxymethylgruppe und Ein-

führung der Fluchtgruppe Z' (z.B. durch Umsetzung mit Thionylchlorid) hergestellt.

3. Verbindungen III mit R3 und R4 = 1-3C-Alkoxy und R2 = 1-3C-Alkyl.

Diese Verbindungen werden z.B. ausgehend von bekannten oder auf bekanntem Weg herstellbaren 2-Methyl-3-alkyl-4-alkoxy-pyridinen (siehe z.B. EP-A 0 080 602) durch N-Oxidation (z.B. mit 30 %-igem Wasserstoffperoxid), gezielte Acetoxylierung und anschließende Verseifung in 5-Position (z.B. mit Essigsäureanhydrid und anschließend Natronlauge) Alkylierung der 5-Hydroxygruppe (z.B. mit 1-3C-Alkyljodid und Natronlauge in Dimethylsulfoxid), N-Oxidation (z.B. mit m-Chlorperoxibenzoesäure), Umwandlung in das 2-Acetoxymethylpyridin (z.B. mit heißem Essigsäureanhydrid), Verseifung (z.B. mit verdünnter Natronlauge) zur 2-Hydroxymethylgruppe und Einführung der Fluchtgruppe Z' (z.B. durch Umsetzung mit Thionylchlorid) hergestellt.

Welche Reaktionsbedingungen (Temperaturen, Reaktionszeiten, Lösungsmittel etc.) bei den oben skizzierten Synthesewegen für die Herstellung der Verbindungen III im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Die genaue Herstellung einzelner Vertreter der Verbindungen III ist in den Beispielen angegeben. Die Herstellung weiterer Vertreter erfolgt in analoger Weise.

Die Verbindungen V, VII und XII werden beispielsweise ausgehend von den Verbindungen III auf für den Fachmann bekannten Wegen hergestellt. Die Herstellung der Verbindungen X erfolgt in Anlehnung an Z. Talik, Roczniki Chem. 35, 475 (1961).

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Die in den Beispielen namentlich aufgeführten Verbindungen der Formel I sowie Salze dieser Verbindungen sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung. In den Beispielen bedeutet F. Schmelzpunkt, Zers. steht für Zersetzung.

Beispiele1. 2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol

Zu einer Lösung von 1,64 g 5-Trifluormethoxybenzimidazol-2-thiol in 40 ml Ethanol und 20 ml 1n Natronlauge werden 1,57 g 2-Chlormethyl-4,5-dimethoxypyridiniumchlorid zugegeben, 2 Stunden bei 20°C und anschließend noch 1 Stunde bei 40°C gerührt, Ethanol am Rotationsverdampfer (10 mbar/40°C) abdestilliert, der dabei ausfallende farblose Niederschlag über eine Nutsche filtriert, mit 1n Natronlauge und Wasser nachgewaschen und getrocknet. Man erhält 2,15 g (79 % d.Th.) der Titelverbindung vom F. 92-93°C.

Analog erhält man

2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,

2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,

5-Chlordifluormethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

5,6-Bis(difluormethoxy)-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol und

5-Difluormethoxy-6-fluor-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol

durch Umsetzung von

2-Mercapto-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,

2-Mercapto-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,

5-Chlordifluormethoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5,6-Bis(difluormethoxy)-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-2-mercapto-6-methoxy-1H-benzimidazol und  
5-Difluormethoxy-6-fluor-2-mercapto-1H-benzimidazol  
mit  
2-Chlormethyl-4,5-dimethoxypyridiniumchlorid.

2. 2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-  
1H-benzimidazol

Zu einer Lösung von 0,36 g 2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)-  
methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol in 10 ml Methylenchlorid  
tropft man bei -50°C 5,5 ml einer 0,2m Lösung von  
m-Chlorperoxibenzoesäure in Methylenchlorid zu und rührt 30 Minuten bei  
der angegebenen Temperatur nach. Nach Zugabe von 0,3 ml Triethylamin  
wird die kalte Reaktionsmischung in 10 ml 5 %-ige Natriumsulfit- und  
10 ml 5 %-ige Natriumcarbonatlösung eingerührt, nach Phasentrennung  
noch dreimal mit 10 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten or-  
ganischen Phasen einmal mit 5 ml einer 5 %igen Natriumsulfitlösung ge-  
waschen, getrocknet, vom Trockenmittel (Kaliumcarbonat) filtriert und  
eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diisopropylether zur Kristallisation  
gebracht und anschließend aus Methylenchlorid/Diisopropylether umge-  
fällt.

Man erhält 0,27 g (72 % d.Th.) der Titelverbindung als farblosen Fest-  
stoff; 159-61°C Zers.

Analog erhält man

2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluor-  
ethoxy)-1H-benzimidazol,

2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-  
1H-benzimidazol,

5-Chlordifluormethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-  
benzimidazol,

5-Difluormethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benz-  
imidazol,

5,6-Bis(difluormethoxy)-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-  
benzimidazol,

5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-  
1H-benzimidazol und

5-Difluormethoxy-6-fluor-2,2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-  
1H-benzimidazol

durch Oxidation der weiteren Sulfide des Beispiels 1 mit m-Chlorperoxy-  
benzoesäure.

3. 2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluor-  
methoxy-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 1) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Um-  
setzung von 1,15 g 5-Trifluormethoxybenzimidazol-2-thiol mit 1,20 g  
2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-3-methylpyridiniumchlorid in 20 ml Isopro-  
panol unter Zusatz von 20,5 ml 0,5n Natronlauge 1,40 g (70 % d.Th) der  
Titelverbindung. Umkristallisation aus Diisopropylether/Petrolether  
liefert ein Produkt vom F. 94-97°C.

Analog erhält man

2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluor-  
ethoxy)-1H-benzimidazol,

2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluor-  
ethoxy)-1H-benzimidazol,

5-Chlordifluormethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-  
1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-  
benzimidazol,

5,6-Bis(difluormethoxy)-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methyl-  
thio]-1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methyl-  
thio]-1H-benzimidazol und

5-Difluormethoxy-6-fluor-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methyl-  
thio]-1H-benzimidazol

durch Umsetzung von

2-Mercapto-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,

2-Mercapto-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,

5-Chlordifluormethoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5,6-Bis(difluormethoxy)-2-mercapto-1H-benzimidazol.

5-Difluormethoxy-2-mercapto-6-methoxy-1H-benzimidazol und  
5-Difluormethoxy-6-fluor-2-mercapto-1H-benzimidazol  
mit  
2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-3-methyl-pyridiniumchlorid.

4. 2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluor-  
methoxy-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 2) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Oxi-  
dation von 0,24 g 2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-  
5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol mit 3,3 ml einer 0,2m Lösung von  
m-Chlorperoxibenzoesäure in Methylenchlorid bei -50°C und Umfällung aus  
Methylenchlorid/Diisopropylether 0,19 g (76 % d.Th.) der Titelverbin-  
dung als farblores Pulver; 158-159°C Zers.

Analog erhält man

2,2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methyl-  
sulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol.

2,2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methyl-  
sulfinyl]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol.

5-Chlordifluormethoxy-2,2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsul-  
finyl]-1H-benzimidazol.

5-Difluormethoxy-2,2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methyl-  
sulfinyl]-1H-benzimidazol.

5,6-Bis(difluormethoxy)-2,2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methyl-  
sulfinyl]-1H-benzimidazol.

5-Difluormethoxy-6-methoxy-2,2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)-  
methylsulfinyl]-1H-benzimidazol und

5-Difluormethoxy-6-fluor-2,2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methyl-  
sulfinyl]-1H-benzimidazol

durch Oxidation der weiteren Sulfide des Beispiels 3 mit m-Chlorperoxi-  
benzoesäure.

5. 2-Mercapto-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol

a) 55 g 1-Nitro-4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzol werden in 300 ml  
Ethanol an 0,5 g 10%iger Palladiumkohle in einer Umlaufhydrierungsappa-

ratur unter Atmosphärendruck 1 h bei 20-45°C hydriert, der Katalysator abfiltriert und die Lösung bei 40°C im Vakuum eingeengt. Man verdünnt das 4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)anilin mit 100 ml Eisessig und tropft 23 ml Essigsäureanhydrid bei Raumtemperatur zu, versetzt nach 30 Min. mit 2 ml Wasser, engt nach kurzer Zeit die Lösung bei 50°C im Vakuum ein und versetzt mit 500 ml Eiswasser. Man erhält 56 g (97%) N-[4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]-acetamid vom Schmp. 121-122°C.

b) Man löst 55 g der vorstehenden Verbindung in 380 ml Dichlormethan, tropft 55 ml 100%ige Salpetersäure in 10 Min. bei Raumtemperatur zu und rührt noch 6 h. Die organische Lösung wird dann mit wässriger Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 65 g (100%) N-[2-Nitro-4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]-acetamid vom Schmp. 80-81°C (aus Cyclohexan).

c) Man löst 63 g vorstehender Verbindung in 450 ml Methanol, tropft bei Raumtemperatur 100 ml 6 m Natronlauge zu, kühlt im Eisbad und fällt durch Zutropfen von 900 ml Wasser 53 g (98%) 2-Nitro-4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-anilin (Schmp. 85-86°C).

d) 33 g vorstehender Verbindung werden in ca. 600 ml Isopropanol an 1 g 10%iger Palladiumkohle in einer Umlaufhydrierungsapparatur drucklos bei Raumtemperatur hydriert. Man saugt den Katalysator ab und fällt mit 4 m Chlorwasserstoff in Ether 34 g (89%) 4-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-1,2-phenylendiamin-dihydrochlorid vom Schmp. 275-276°C (Zersetzung).

e) 33 g vorstehender Verbindung werden mit 330 ml Ethanol, 60 ml Wasser, 8,9 g Natriumhydroxid und 23 g Kalium-O-ethyldithiocarbonat (umkristallisiert aus Isopropanol) versetzt und 15 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man versetzt mit 1,2 l Eiswasser, stellt mit Natronlauge auf pH 13-14, klärt mit Aktivkohle und fällt mit verdünnter Salzsäure bis pH 3,5. Man erhält 27 g (91%) der Titelverbindung vom Schmp. 316-319°C (aus Isopropanol).

6. 2-Mercapto-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol

Analog Beispiel 5e) erhält man durch Umsetzen von 4-Trifluormethoxy-

1,2-phenylendiamin-dihydrochlorid (vgl. C.A. 55, 23408d, 1961) mit Kalium-O-ethylthiocarbonat und Natronlauge in Ethanol in 75 % Ausbeute die Titelverbindung vom Schmp. 305-307°C (Zersetzung, aus Toluol).

7. 2-Mercapto-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol

a) 50 g 1-(2,2,2-Trifluorethoxy)-4-nitrobenzol (Synthesis 1980, Seite 727) werden analog Beispiel 5a) hydriert und acetyliert. Man erhält 50 g (95 %) N-[4-(2,2,2-Trifluorethoxy)phenyl]acetamid (Schmp. 140-141°C).

b) Man rührt 42 g voranstehender Verbindung mit 9,7 ml 100% Salpetersäure in 290 ml Eisessig 18 h bei Raumtemperatur und fällt mit Wasser. Man erhält 47 g (94%) N-[2-Nitro-4-(2,2,2-trifluorethoxy)phenyl]-acetamid (Schmp. 117-118°C).

c) Man hydrolysiert 47 g voranstehender Verbindung analog Beispiel 5c und erhält 38,7 g (97%) 2-Nitro-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-anilin (Schmp. 84-85°C).

d) Man hydriert 37 g voranstehender Verbindung analog Beispiel 5d) und erhält 41 g (94%) 4-(2,2,2-Trifluorethoxy)-1,2-phenylendiamin-dihydrochlorid vom Schmp. 230-233°C (Zersetzung).

e) Analog Beispiel 5e erhält man aus 36 g voranstehender Verbindung 30 g (94%) der Titelverbindung (Schmp. 288-290°C).

8. 5-Chlordifluormethoxy-2-merkapto-1H-benzimidazol

a) 10,0 g N-[4-(Chlordifluormethoxy)phenyl]-acetamid (Schmp. 101-103°C, aus 4-Chlordifluormethoxyanilin und Essigsäureanhydrid) und 12,3 ml 100% Salpetersäure werden in 80 ml Dichlormethan 4 h bei 20°C gerührt. Man neutralisiert mit wässriger Kaliumhydrogencarbonatlösung, engt die organische Schicht ein und erhält 11,4 g (96%) N-(4-Chlordifluormethoxy-2-nitrophenyl)-acetamid (Schmp. 89-91°C).

b) Man tropft bei 5°C zu 10,5 g voranstehender Verbindung in 200 ml Methanol 8,6 ml einer 30%igen Lösung von Natriummethylat in Methanol, rührt 2 h ohne Kühlung, versetzt mit Eiswasser, stellt auf pH 8 und er-



hält 8,7 g (97%) 4-Chlordifluormethoxy-2-nitroanilin (Schmp. 40-42°C).

c) Man hydriert 8,5 g voranstehender Verbindung an 0,8 g 10%iger Palladiumkohle drucklos in 200 ml Methanol, versetzt mit konzentrierter Salzsäure, filtriert, engt ein und verrührt mit Diisopropylether. Man erhält 8,5 g (97%) 4-Chlordifluormethoxy-1,2-phenylendiamin-dihydrochlorid.

d) Aus 8,5 g voranstehender Verbindung werden analog Beispiel 5e) 6,3 g (72%) der Titelverbindung vom Schmp. 268-270°C (Zersetzung) erhalten.

9. 5-Difluormethoxy-2-merkapto-1H-benzimidazol

a) 11,8 g N-(4-Difluormethoxyphenyl)-acetamid [L.M. Jagupol'skii et al., J. General Chemistry (USSR) 39, 190 (1969)] werden in 200 ml Dichlormethan mit 12,1 ml 100%iger Salzsäure 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Analog Beispiel 5b) erhält man 13,3 g (92%) N-[(4-Difluormethoxy-2-nitro)phenyl]-acetamid (Schmp. 71-73°C).

b) Analog Beispiel 8b erhält man daraus in 96%iger Ausbeute 4-Difluormethoxy-2-nitroanilin (Schmp. 68-70°C).

c) Analog Beispiel 8c erhält man in 94% Ausbeute 4-Difluormethoxy-1,2-phenylendiamin-dihydrochlorid.

d) Analog Beispiel 5e erhält man in 78% Ausbeute die Titelverbindung vom Schmp. 250-252°C (aus Isopropanol).

10. 5,6-Bis(difluormethoxy)-2-merkapto-1H-benzimidazol

a) In eine Lösung von 100 g Brenzkatechin, 220 g Natriumhydroxid und 60 g Natriumdithionit in 500 ml Wasser und 400 ml Dioxan leitet man bei 50-55°C 275 g Chlordifluormethan analog L.N. Sedova et al., Zh. Org. Khim. 6, 568 (1970) ein. Man erhält nach Destillation bei 61-62°C/1,0-1,1 kPa eine Mischung von 1,2-Bis(difluormethoxy)benzol und 2-Difluormethoxyphenol, die durch Chromatographie an Kieselgel mittels Cyclohexan/Essigsäureethylester (4:1) getrennt werden.

b) Eine Lösung von 15 g 1,2-Bis(difluormethoxy)benzol und 15 ml 100 %iger Salpetersäure in 150 ml Dichlormethan wird 7 h bei Raumtemperatur gerührt. Man neutralisiert mit Kaliumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Schicht ab und chromatographiert an Kieselgel mittels Cyclohexan/Essigsäureethylester (4:1). Man erhält 1,2-Bis(difluormethoxy)-4-nitrobenzol. Dieses hydriert und acetyliert man analog Beispiel 5a zu N-[3,4-Bis(difluormethoxy)phenyl]acetamid (Schmp. 81-83°C). Analog Beispiel 5 erhält man ferner N-[4,5-Bis(difluormethoxy)-2-nitrophenyl]acetamid (Schmp. 65-67°C), N-[4,5-Bis(difluormethoxy)-2-nitro]anilin (Schmp. 107-109°C), 4,5-Bis(difluormethoxy)-1,2-phenylendiamin-dihydrochlorid und die Titelverbindung vom Schmp. 285-287°C (Zersetzung; aus Isopropanol).

11. 5-Difluormethoxy-2-merkapto-6-methoxy-1H-benzimidazol

a) In eine Lösung von 55,5 g Guajacol und 130 g Natriumhydroxid in 300 ml Wasser und 300 ml Dioxan werden bei 60°C ca. 50 g Chlordifluormethan eingeleitet. Man filtriert die Mischung bei 10°C, trennt die organische Schicht ab, trocknet mit wasserfreiem Kaliumcarbonat und destilliert. Man erhält 56 g (73%) 1-Difluormethoxy-2-methoxybenzol vom Siedepunkt 75-76°C/0,9 kPa.

b) Zu einer Lösung von 47 g voranstehender Verbindung in 230 ml Dichlormethan wird bei 0-5°C eine Lösung von 33,8 ml 100%iger Salpetersäure in 90 ml Dichlormethan getropft, nach 30 Min. mit 250 ml Eiswasser versetzt und mit Kaliumhydrogencarbonat neutralisiert. Die getrocknete organische Phase wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält 53 g (90%) 1-Difluormethoxy-2-methoxy-5-nitrobenzol (Schmp. 48-49°C). Dieses wird analog Beispiel 5a hydriert und acetyliert. Man erhält in 90% Ausbeute N-(3-Difluormethoxy-4-methoxyphenyl)acetamid (Schmp. 129-130°C).

c) 46 g voranstehender Verbindung werden mit 33 ml 100%iger Salpetersäure in Dichlormethan analog voranstehender Vorschrift nitriert. Man erhält in 99% Ausbeute N-(5-Difluormethoxy-4-methoxy-2-nitrophenyl)acetamid (Schmp. 116-117°C).

d) 54 g voranstehender Verbindung werden in 810 ml Methanol 1 h mit

44,8 ml 30%iger methanolischer Natriummethylatlösung bei Raumtemperatur gerührt. Man engt im Vakuum ein, versetzt mit Eiswasser und Eisessig bis pH 8 und erhält in 99% Ausbeute 5-Difluormethoxy-4-methoxy-2-nitroanilin (Schmp. 144-145°C).

e) 25 g voranstehender Verbindung werden in 300 ml Methanol an 1,25 g 10%iger Palladiumkohle entsprechend Beispiel 5d hydriert. Man erhält 26 g (88%) 3-Difluormethoxy-4-methoxy-1,2-phenylendiamindihydrochlorid vom Schmp. 218-220°C (Zersetzung).

f) 25 g voranstehender Verbindung werden mit 19 g Kalium-O-ethylthiocarbonat entsprechend Beispiel 5e umgesetzt. Man erhält 20 g (89%) der Titelverbindung vom Schmp. 280-282°C (Zersetzung; aus Isopropanol).

12. 5-Difluormethoxy-3-fluor-2-merkapto-1H-benzimidazol

a) Analog Beispiel 11a erhält man aus 2-Fluorphenol und Chlordifluormethan 1-Difluormethoxy-2-fluorbenzol (Sdp. 76°C/10 kPa;  $n_D^{20} = 1,4348$ ).

b) Zu 30 g der voranstehenden Verbindung in 300 ml Dichlormethan tropft man bei -10°C 38,4 ml 100%ige Salpetersäure, rührt 1 h bei -10°C und 2,5 h bei 0°C. Man versetzt mit Eiswasser, stellt neutral und chromatographiert über Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan (4:1). Man erhält 34 g eines Öles, das ca. 90% 1-Difluormethoxy-2-fluor-4-nitrobenzol und 10% 1-Difluormethoxy-2-fluor-5-nitrobenzol (NMR-Spektrum) enthält.

c) 30 g voranstehender Mischung wird analog Beispiel 5a hydriert und acetyliert. Nach Umkristallisieren aus Toluol erhält man 21 g (65%) N-(4-Difluormethoxy-3-fluorphenyl)acetamid vom Schmp. 112-113°C.

d) Zu 20 g voranstehender Verbindung in 200 ml Dichlormethan werden bei 20°C 22,5 ml 100%ige Salpetersäure in 30 Min. zugetropft und 15 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Analog Beispiel 11c erhält man in 89% Ausbeute N-(4-Difluormethoxy-5-fluor-2-nitrophenyl)acetamid vom Schmp. 72-74°C (aus Cyclohexan). Durch mehrstündiges Rühren mit 1 m Salzsäure in Methanol bei 60°C erhält man in 95% Ausbeute 4-Difluormethoxy-5-

fluor-2-nitroanilin vom Schmp. 95-97,5°C und analog Beispiel 11e) in 85% Ausbeute 4-Difluormethoxy-5-fluor-1,2-phenylendiamin-dihydrochlorid.. Zersetzung ab 210°C.

e) 15 g voranstehender Verbindung werden mit 11,8 g Kalium-O-ethyl-dithiocarbonat entsprechend Beispiel 5e umgesetzt. Man erhält 11,1 g (84%) der Titelverbindung vom Schmp. 275-276°C (Zersetzung aus Isopropanol).

13. 2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-pyridinium-chlorid

a) 2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-pyridinium-chlorid

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 5 g 2-Hydroxymethyl-4,5-dimethoxy-pyridin in 40 ml Methylenchlorid tropft man innerhalb einer Stunde 3 ml Thionylchlorid, gelöst in 10 ml Methylenchlorid zu, rührt anschließend 4 Stunden bei 20°C, wobei sich die Reaktionsmischung rot färbt, setzt 5 ml Toluol zu und engt am Rotationsverdampfer vollständig ein (30°C / 5 mbar). Der ölige Rückstand wird in 50 ml warmem Isopropanol gelöst, mit wenig Tonsil geklärt, filtriert und erneut eingengt. Man nimmt in 10 ml Toluol auf und bringt die Lösung mit Petrolether zur Kristallisation. Nach Abkühlung im Eisbad wird abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Man erhält 4,6 g (70 % d.Th.) der Titelverbindung 2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-pyridinium-chlorid als farblosen Feststoff; Zers. bei 160-161°C.

b) 2-Hydroxymethyl-4,5-dimethoxy-pyridin

19 g 4,5-Dimethoxy-2-methylpyridin-1-oxid werden innerhalb von 30 Minuten in der Weise zu 60 ml auf 80°C erwärmten Essigsäureanhydrid zudosiert, daß die Temperatur nicht über 100°C steigt. Nach weiteren 45 Minuten bei 85°C wird überschüssiges Essigsäureanhydrid im Vakuum abdestilliert und der ölige dunkle Rückstand, der im wesentlichen aus dem Zwischenprodukt 2-Acetoxymethyl-4,5-dimethoxypyridin besteht, mit 80 ml 2n Natronlauge 1 Stunde lang bei 80°C gerührt. Nach Verdünnen mit 80 ml Wasser und Abkühlung wird achtmal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 1n Natronlauge

gewaschen, getrocknet, eingeengt und der kristalline, bräunliche Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Man erhält 14 g (74 % d.Th.) 2-Hydroxymethyl-4,5-dimethoxy-pyridin vom F. 122-24°C.

c) 4,5-Dimethoxy-2-methylpyridin-1-oxid

Zu einer Suspension von 16,9 g 5-Methoxy-2-methyl-4-nitropyridin-1-oxid in 170 ml trockenem Methanol werden 20 ml einer 30 %-igen Natriummethylatlösung zugetropft, 15 Stunden bei 20°C und anschließend 4 Stunden bei 50°C gerührt. Man stellt durch vorsichtige Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure unter Eiskühlung auf pH 7, engt ein, rührt den Rückstand mit 200 ml Methylenchlorid aus, filtriert von unlöslichen Bestandteilen, versetzt mit 10 ml Toluol und engt erneut zur Trockne ein. Man erhält 15,2 g (98 % d.Th.) 4,5-Dimethoxy-2-methylpyridin-1-oxid als farbloses Kristallisat vom F. 118-121°C.

d) 5-Methoxy-2-methyl-4-nitropyridin-1-oxid

Zu 35 ml auf 60°C erwärmte 65 %-ige Salpetersäure werden 21,2 g 5-Methoxy-2-methylpyridin-1-oxid in der Weise zudosiert, daß die Temperatur der Reaktionsmischung 80°C nicht übersteigt. Man rührt 1 Stunde bei 80°C, setzt zur vollständigen Umsetzung noch 13 ml 100 %-ige Salpetersäure zu und rührt weitere 2 Stunden bei 60-70°C. Zur Aufarbeitung gießt man auf 300 g Eis. Der ausgefallene gelbe Niederschlag wird über ein Nutsche filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der trockene Feststoff wird mit 200ml Methylenchlorid ausgekocht, filtriert und getrocknet. Durch Konzentrierung des Filtrats wird weiteres DC-reines Produkt isoliert. Man erhält 22,3 g (87 % d.Th.) 5-Methoxy-2-methyl-4-nitropyridin-1-oxid vom F. 201-202°C; gelbe Kristalle.

e) 5-Methoxy-2-methylpyridin-1-oxid

Zu einer Lösung von 60,9 g 5-Methoxy-2-methylpyridin in 300 ml Eisessig werden bei 60°C 120 g 30 %-ige Wasserstoffperoxidlösung innerhalb von 1 Stunde zugetropft und 3 Stunden nachgerührt. Nach Zerstörung von überschüssigen Perverbindungen durch Zugabe von aktivem Mangandioxid wird filtriert, eingeengt, der Rückstand in 500 ml Essigsäureethylester

heiß geklärt, erneut eingeengt und bei 0,3 mbar destilliert. Man erhält 54 g (77 % d.Th.) 5-Methoxy-2-methylpyridin-1-oxid als rasch erstarrendes Öl (Sdp. 130°C); F. 80-84°C.

f) 5-Methoxy-2-methylpyridin

Zu einer Lösung von 84 g Kaliumhydroxid in 400 ml Methanol und 500 ml Dimethylsulfoxid werden innerhalb einer Stunde 150 ml 3-Hydroxy-5-methylpyridin zugesetzt. Nach Entfernung des Methanols am Rotationsverdampfer tropft man unter Eiskühlung 213 g Methyljodid, gelöst in 100 ml Dimethylsulfoxid zu, rührt 15 Stunden bei 20°C und unterwirft das Reaktionsgemisch einer Wasserdampfdestillation. Das Destillat wird am Extraktor kontinuierlich mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt eingeengt. Man erhält 85 g (56 % d.Th.) 5-Methoxy-2-methylpyridin als farbloses Öl.

14. 2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-3-methylpyridinium-chlorid

a) 2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-3-methylpyridinium-chlorid

Nach der in Beispiel 13a) beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 2,7 g 2-Hydroxymethyl-4,5-dimethoxy-3-methylpyridin mit 4 g Thionylchlorid in 25 ml Methylenchlorid nach 1 Stunde Reaktionszeit und nach einer vereinfachten Aufarbeitungsmethode, nämlich durch Zusatz von 10 ml Toluol, abdestillieren des Methylenchlorids und überschüssigen Thionylchlorids, Absaugung des ausgefallenen Kristallisats und Trocknung 3,45 g (99 % d.Th) der Titelverbindung als farblose Kristalle; Zers. bei 125-26°C.

b) 2-Hydroxymethyl-4,5-dimethoxy-3-methylpyridin

4,5 g 4,5-Dimethoxy-2,3-dimethylpyridin-1-oxid werden in 20 ml Essigsäureanhydrid 30 Minuten auf 110°C erwärmt und anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Der ölige Rückstand, der aus dem Zwischenprodukt 2-Acetoxymethyl-4,5-dimethoxy-3-methylpyridin besteht, wird in 30 ml 3n Natronlauge 2 Stunden bei 80°C gerührt, nach Abkühlung fünfmal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen

Phasen zweimal mit 2n Natronlauge gewaschen, getrocknet, eingeeengt, der Rückstand mit Petrolether verrührt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 4,0 g (89 % d.Th.) 2-Hydroxymethyl-4,5-dimethoxy-3-methylpyridin vom F. 91-92°C:

c) 4,5-Dimethoxy-2,3-dimethylpyridin-1-oxid

6,3 g 4,5-Dimethoxy-2,3-dimethylpyridin werden in 120 ml Methylenchlorid gelöst, sukzessive 20 g m-Chlorperoxibenzoessäure zugegeben, erst 2 Stunden bei 20°C und anschließend 4 Stunden bei 40°C gerührt. Nach Zusatz von 20 ml 5n Natronlauge wird dreimal mit einem Gemisch aus einer 5 %-igen Natriumthiosulfat- und 5 %-igen Natriumcarbonatlösung gewaschen, die Wasserphasen zweimal mit Methylenchlorid rückextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 4,6 g (56 % d.Th.) 4,5-Dimethoxy-2,3-dimethylpyridin-1-oxid. Der Rf-Wert in Methylenchlorid/Methanol 19:1 beträgt 0,25.

d) 4,5-Dimethoxy-2,3-dimethylpyridin

Nach der in Beispiel 13f) beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 9,18 g 5-Hydroxy-4-methoxy-2,3-dimethylpyridin in 50 ml Dimethylsulfoxid zuerst mit 3,6 g Natriumhydroxid, anschließend mit 8,95 g Methyljodid 7,4 g (74 % d.Th.) 4,5-Dimethoxy-2,3-dimethylpyridin als farbloses, allmählich kristallisierendes Öl, F. 36-38°C.

e) 5-Hydroxy-4-methoxy-2,3-dimethylpyridin

1000 g 4-Methoxy-2,3-dimethylpyridin-1-oxid werden bei 100°C unter Rühren innerhalb von 7 Stunden zu 3 l Essigsäureanhydrid zudosiert und weitere 3 Stunden bei 100°C nachgerührt. Man läßt abkühlen, engt bei 70°C/10 mbar vollständig ein und destilliert anschließend bei  $10^{-2}$  mbar. Die Fraktion mit einem Siedeintervall von 95-145°C (Gemisch aus dem Zwischenprodukt 5-Acetoxy-4-methoxy-2,3-dimethylpyridin und 2-Acetoxy-methyl-4-methoxy-3-methylpyridin) wird abgenommen (952 g) und zu 3,5 l auf 50°C erwärmte 2n Natronlauge innerhalb von 30 Minuten zugegeben.

Man rührt bei 50°C bis zur Bildung einer klaren Lösung (ca. 3 Stunden).

läßt abkühlen und extrahiert dreimal mit je 1 l Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 0,5 l 1n Natronlauge rückextrahiert und anschließend die vereinigten Wasserphasen mit halbkonzentrierter Salzsäure unter Rühren auf pH 7,5 gestellt. Man filtriert vom ausgefallenen Feststoff, wäscht nach und trocknet bis zur Gewichtskonstanz. Man erhält 5-Hydroxy-4-methoxy-2,3-dimethylpyridin vom F. 274-76°C.



### Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Haloalkoxyverbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie hemmen deutlich die Magensäuresekretion von Warmblütern und weisen darüberhinaus eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutzwirkung bei Warmblütern auf. Diese Magen- und Darmschutzwirkung wird bereits bei der Verabreichung von Dosen beobachtet, die unterhalb der säuresekretionshemmenden Dosen liegen. Darüberhinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen und eine große therapeutische Breite aus.

Unter "Magen- und Darmschutz" wird in diesem Zusammenhang die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten, insbesondere gastrointestinaler entzündlicher Krankheiten und Läsionen (wie z.B. Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Gastritis, hyperazider oder medikamentös bedingter Reizmagen) verstanden, die beispielsweise durch Mikroorganismen, Bakterientoxine, Medikamente (z.B. bestimmte Antiphlogistika und Antirheumatika), Chemikalien (z.B. Ethanol), Magensäure oder Streßsituationen verursacht werden können.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen ist ihre vergleichsweise große chemische Stabilität.

In ihren ausgezeichneten Eigenschaften erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschenderweise den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen deutlich überlegen. Aufgrund dieser Eigenschaften sind die Haloalkoxyverbindungen und ihre pharmakologisch verträglichen Salze für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin hervorragend geeignet, wobei sie insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten des Magens und Darms und solcher Krankheiten, die auf einer überhöhten Magensäuresekretion beruhen, verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und Prophylaxe der vor-

stehend genannten Krankheiten.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder mehrere Haloalkoxyverbindungen der allgemeinen Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (=Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (z.B. als TTS), Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95% beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmacks-korrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können oral, parenteral oder percutan appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,01 bis etwa 20, vorzugsweise 0,05 bis 5, insbesondere 0,1 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in

der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Salze zur Behandlung der oben genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie Antacida, beispielsweise Aluminiumhydroxyd, Magnesiumaluminat; Tranquilizer, wie Benzodiazpine, beispielsweise Diazepam; Spasmolytika, wie z.B. Bietamiverin, Camylofin; Anticholinergica, wie z.B. Oxyphencyclimin, Phencarbamid; Lokalanaesthetika, wie z.B. Tetracain, Procain; gegebenenfalls auch Fermente, Vitamine oder Aminosäuren enthalten.

Pharmakologie

Die ausgezeichnete Magenschutzwirkung und die magensekretionshemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen läßt sich tierexperimentell am Modell Shay-Ratte nachweisen. Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen sind wie folgt mit Nummern versehen worden:

Lfd. Nr.	Name der Verbindung
1	2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol
2	2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol

Der Einfluß der untersuchten Verbindungen auf die durch Pylorusligatur (4h; sog. Shay-Ratte) und orale Gabe von 100 mg/kg Acetylsalicylsäure ausgelöste Magenläsionsbildung sowie die Magensekretion (HCl) während 4 h bei der Ratte, ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Magenschutzwirkung und Magensekretionshemmung

Lfd. Nr.	n [Anzahl d. Tiere]	Magenschutzwirkung (Ratte) Hemmung d. Läsionsindexes, ED50+) [mg/kg, p.o.]		Magensekretion (Ratte) ED25+) [mg/kg, p.o.]	
		% Hemmung der HCl-Sekretion ++)		ED50+)	
1	16	0,7	20	1,0	ca. 3
2	24	0,7	25	0,7	1,7

+) ED25 bzw. ED50 = Dosis, die den Läsionsindex bzw. die HCl-Sekretion (4h) des Rattenmagens bei der behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe um 25 bzw. 50 % mindert.

++) nach Gabe der antiulcerösen ED50

Die Prüfung der antiulcerogenen Wirkung erfolgte nach der Methode der sogenannten Shay-Ratte:

Die Ulcusprovokation erfolgt bei 24 Stunden nüchtern gehaltenen Ratten (weiblich, 180-200 g, 4 Tiere je Käfig auf hohem Gitterrost) durch Pylorusligatur (unter Diethylethernarkose) und orale Applikation von 100 mg/10 ml/kg Acetylsalicylsäure. Die zu prüfenden Substanzen werden oral (10 ml/kg) eine Stunde vor der Pylorusligatur verabreicht. Der Wundverschluß wird mittels Michelklammern vorgenommen. 4 Stunden danach erfolgt die Tötung der Tiere im Etherrausch durch Atlas-Dislokation und die Resektion des Magens. Der Magen wird längs eröffnet und auf einer Korkplatte fixiert, nachdem zuvor die Menge des sezernierten Magensaftes (Volumen) und später sein HCl-Gehalt (Titration mit Natronlauge) bestimmt wurde; mit einem Stereomikroskop werden bei 10-facher Vergrößerung Anzahl und Größe (=Durchmesser) vorhandener Ulcera ermittelt. Das Produkt aus Schweregrad (gemäß nachfolgender Punkteskala) und Anzahl der Ulcera dient als individueller Läsionsindex.

## Punkteskala:

keine Ulcera	0
Ulcusdurchmesser 0,1 - 1,4 mm	1
1,5 - 2,4 mm	2
2,5 - 3,4 mm	3
3,5 - 4,4 mm	4
4,5 - 5,4 mm	5
>5,5 mm	6

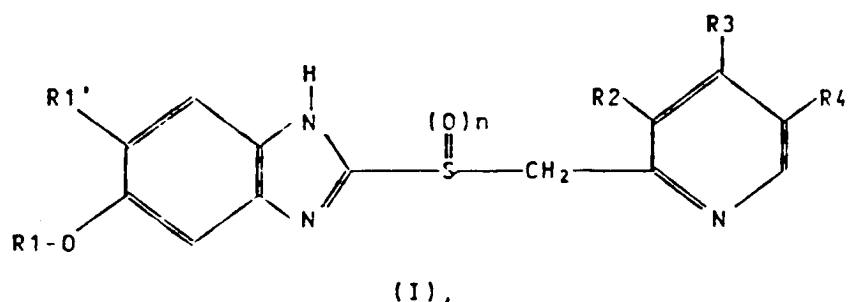
Als Maß für den antiulcerogenen Effekt dient die Minderung des mittleren Läsionsindex jeder behandelten Gruppe gegenüber dem der Kontrollgruppe (=100%). Die ED25 bzw. ED50 bezeichnen diejenigen Dosen, die den mittleren Läsionsindex bzw. die HCl-Sekretion gegenüber der Kontrolle um 25% bzw. 50% mindern.

Toxizität

Die LD50 aller geprüften Verbindungen liegt oberhalb von 1000 mg/kg [p.o.] bei der Maus.

# P a t e n t a n s p r ü c h e

## 1. Haloalkoxyverbindungen der allgemeinen Formel I



worin

- R1 einen ganz oder Überwiegend durch Fluor substituierten 1-3C-Alkylrest oder einen Chlordifluormethylrest,
- R1' Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, einen 1-3C-Alkylrest oder einen gegebenenfalls ganz oder Überwiegend durch Fluor substituierten 1-3C-Alkoxyrest,
- R3 einen 1-3C-Alkoxyrest,
- einer der Reste R2 und R4 einen 1-3C-Alkoxyrest und der andere ein Wasserstoffatom oder einen 1-3C-Alkylrest und
- n die Zahlen 0 oder 1 darstellt,
- sowie die Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R1' Wasserstoff darstellt und R1, R2, R3, R4 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R1' Halogen, Trifluormethyl, einen 1-3C-Alkylrest oder einen gegebenenfalls ganz oder Überwiegend durch Fluor substituierten 1-3C-Alkoxyrest darstellt und R1, R2, R3, R4 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R1 1,1,2,2-Tetra-

fluorethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Difluormethyl oder Chlорdifluormethyl, R1' Wasserstoff, R3 Methoxy, einer der Reste R2 oder R4 Methoxy und der andere Wasserstoff oder Methyl und n die Zahlen 0 oder 1 darstellt, und die Salze dieser Verbindungen.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R1 Difluormethyl, R1' Difluormethoxy oder Methoxy, R3 Methoxy, einer der Reste R2 und R4 Methoxy und der andere Wasserstoff oder Methoxy und n die Zahlen 0 oder 1 darstellt, und die Salze dieser Verbindungen.

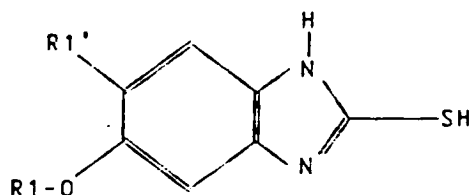
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R2 Wasserstoff oder Methyl bedeutet und R3 und R4 Methoxy bedeuten, und ihre Salze.

7. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin n die Zahl 0 bedeutet, und ihre Säureadditionssalze.

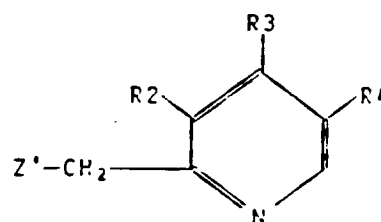
8. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin n die Zahl 0 bedeutet, und ihre Salze mit Basen.

9. Verfahren zur Herstellung von Haloalkoxyverbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Mercaptobenzimidazole der Formel II mit Picolinderivaten III,



(II)

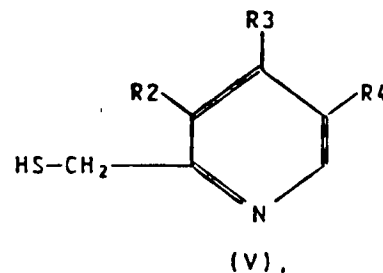
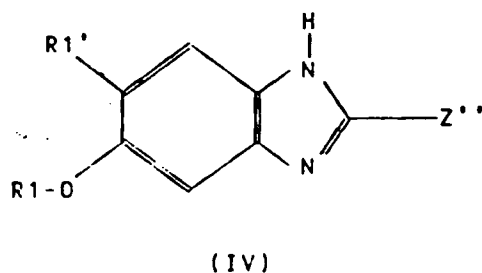


(III).

oder

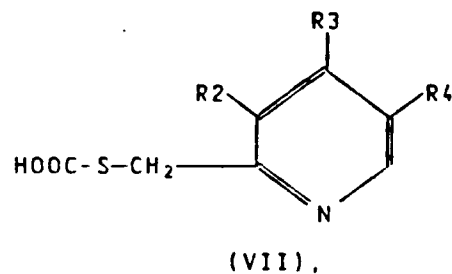
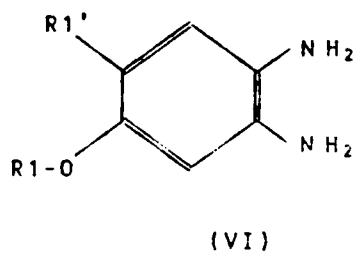


b) Benzimidazole der Formel IV mit Mercaptopicolinen V,

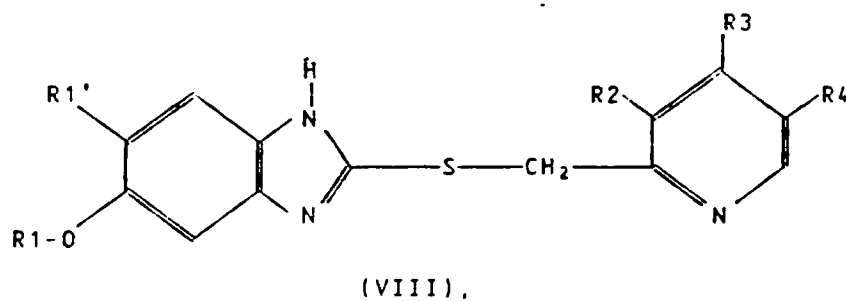


oder

c) o-Phenylendiamine der Formel VI mit Ameisensäurederivaten VII



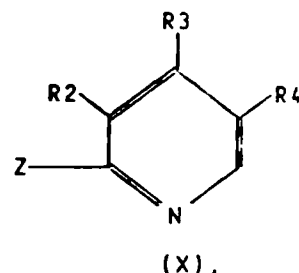
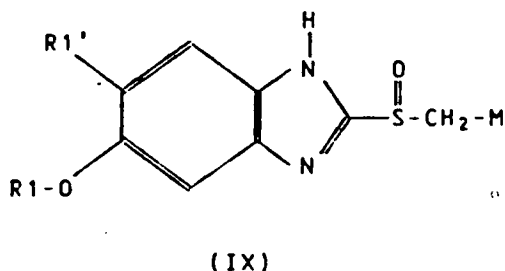
umsetzt und gegebenenfalls anschließend die nach a), b) oder c) erhaltenen 2-Benzimidazolyl-2-pyridylmethyl-sulfide der Formel VIII



oxidiert und/oder in die Salze überführt,

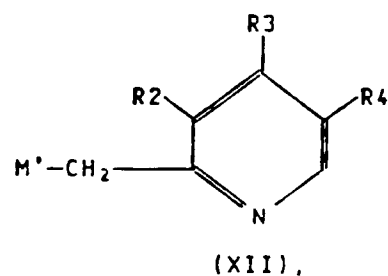
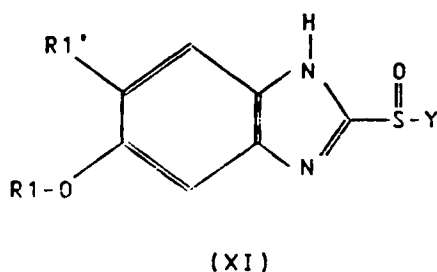
oder daß man

d) Benzimidazole der Formel IX mit Pyridinderivaten X



oder

e) Sulfinylderivate der Formel XI mit 2-Picolinderivaten XII



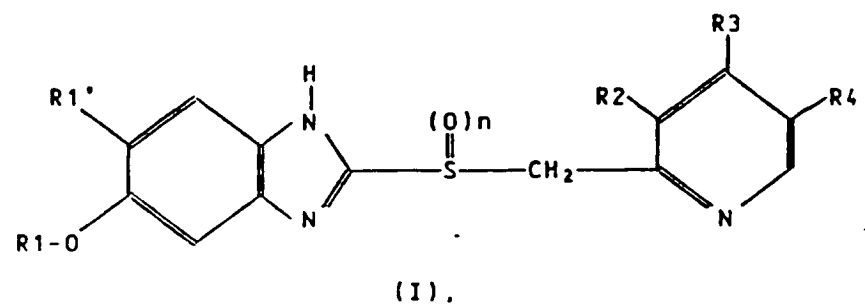
umsetzt und gegebenenfalls anschließend in die Salze überführt, wobei Y, Z, Z' und Z'' geeignete Abgangsgruppen darstellen, M für ein Alkalimetallatom (Li, Na oder K) steht, M' für das Äquivalent eines Metallatoms steht und R1, R1', R2, R3, R4 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

10. Haloalkoxyverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung beziehungsweise Prophylaxe von Krankheiten des Magens und/oder Darms und solcher Krankheiten, die auf einer erhöhten Magensäuresekretion beruhen.

11. Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere Haloalkoxyverbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

Zusammenfassung

Verbindungen der allgemeinen Formel I



en ganz oder überwiegend durch Fluor substituierten 1-3C-Alkylrest  
 : einen Chlordifluormethylrest,  
 serstoff, Halogen, Trifluormethyl, einen 1-3C-Alkylrest oder einen  
 ebenenfalls ganz oder überwiegend durch Fluor substituierten  
 C-Alkoxyrest,  
 en 1-3C-Alkoxyrest,  
 · Reste R2 und R4 einen 1-3C-Alkoxyrest und der andere ein Wasser-  
 fatom oder einen 1-3C-Alkylrest und  
 Zahlen 0 oder 1 darstellt,  
 en Salze sind neue Verbindungen mit ausgeprägter Magenschutz-